

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業（移植医療基盤整備研究分野））））
分担研究報告書

細胞治療の基盤整備に関する研究

研究分担者 西田 徹也 名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教

研究要旨

遺伝子改変 T 細胞などによる細胞療法は、造血器悪性腫瘍の移植後再発に対する新たな治療法として期待されている。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行されたことに伴い、骨髄バンクドナー末梢血を用いた臨床研究の手続きが再検討され、採取施設では移植施設から提出された研究計画書に基づいて倫理審査を受ける必要があることが確認された。今後、移植ドナー以外の細胞の利用や細胞バンクの設立なども含め、必要な時に速やかに細胞療法を行うための方策について更なる検討が必要である。

A. 研究目的

骨髄バンクドナーからの非血縁者間造血幹細胞移植は確立された治療法として年間 1,300 例程実施されているが、移植後再発など現在も克服すべき課題は多い。これまで移植後ウイルス感染に対して抗原特異的 T 細胞による細胞療法が行われていたが、近年、キメラ抗原受容体や T 細胞受容体を用いた遺伝子改変 T 細胞療法の有効性が欧米から報告され、我が国でも臨床試験や治療が行われており、今後、造血器悪性腫瘍の移植後再発に対する新たな治療法として期待されている。

2010 年 7 月に日本骨髄バンクにおいて「臨床研究を伴う DLI 申請」のための条件が定められ、移植ドナーの細胞を用いた細胞療法を実施するための末梢血採取が可能となったが、申請から承認および末梢血採取までには長時間を要することから、倫理審査方法の見直しなどにより審査時間を短縮する必要がある。さらに、臍帯血移植後の患者に対してはドナーからの細胞を用いた細胞療法を行うことはできない。そのため、

治療必要時に速やかに細胞治療ができる体制の確立が必要である。

B. 方法

日本骨髄バンク倫理委員会(2012 年 1 月 31 日開催)にて「臨床研究を伴う DLI 申請」の審査方法について審議され、「患者さんの直接治療を目的とする研究に限る」とし、採取施設における倫理審査は必要であるが、研究申請毎に行うのではなく、検体保存事業の場合と同様に、臨床研究に関するドナーへの対応についても予め一括して倫理審査を行うこととし、ドナーへの説明資料(包括的説明資料)の作成などが進められることとなった。しかし、当時、細胞治療に関する法制化の動きがあったため、法制化された場合は再検討する必要があると判断され、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が 2014 年 11 月 25 日より施行されたことから、再度、日本骨髄バンク倫理委員会にて「臨床研究を伴う DLI 申請」の手続きなどについて検討することとなった。

C. 結果

日本骨髄バンク倫理委員会(2016年3月20日開催)にて「臨床研究を伴うDLI申請」について再検討され、以下の結論となった。

- ・骨髄バンクにおける倫理審査は、移植施設から提出されたドナーへの対応(説明と同意文書等)の妥当性を審査する。

- ・採取施設は、移植施設から提出された研究計画書に基づいて倫理審査を受け、承認後にドナーへ説明、同意を確認、採血を実施する。

- ・現行のDLIの同意書は変更しない。

ただし、骨髄バンクから採取施設に対して可能な範囲で「迅速審査」での対応を依頼する、また、多施設共同臨床研究においてドナーの居住地周辺に研究グループ施設かつ骨髄バンク認定施設がある場合には、その施設をドナー採血のための施設とすることで、採取施設での倫理審査が不要となり迅速にドナー対応が可能となるようにするなど、骨髄バンクも審査に時間を要することを避けるように対応することとなった。

D. 考察

今後、造血幹細胞移植においても遺伝子改変T細胞などとの併用など細胞療法への取り組みが進むことが予想される。名古屋大学医学部附属病院では、移植後の難治性ウイルス感染に対して移植ドナー以外の第三者由来ウイルス抗原特異的CTLを用いた細胞療法を臨床試験として実施している。治療が必要な時に速やかに細胞療法を実施するため、また、臍帯血移植後の患者に対してはドナーからの細胞を用いた細胞療法を行うことができないため、移植ドナー以外の細胞を用いた細胞療法や細胞バンクなどの検討も進める必要がある。

E. 結論

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」施行に伴い、日本骨髄バンクにて「臨床研究を伴うDLI申請」について再検討された。今後、移植ドナー以外の細胞の利用や細胞バンクの設立など、治療必要時に速やかに細胞治療を実施するための方策についてさらに検討していく必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表:

1. Sakemura R, Terakura S, Watanabe K, Julamanee J, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Goto T, Hanajiri R, **Nishida T**, Murata M, Kiyoi H.

A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen Receptor Expression upon Drug Administration. *Cancer Immunol Res.* 2016 Aug;4(8):658-68.

2. Goto T, **Nishida T**, Takagi E, Miyao K, Koyama D, Sakemura R, Hanajiri R, Watanabe K, Imahashi N, Terakura S, Murata M, Kiyoi H.

Programmed Death-Ligand 1 on Antigen-presenting Cells Facilitates the Induction of Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes: Application to Adoptive T-Cell Immunotherapy. *J Immunother.* 2016 Oct;39(8):306-15.

2) 学会発表: なし

G. 知的財産権の出願・登録状況: なし